



Société Française de Rhumatologie

Les Publications sélectionnées

Revue du Rhumatisme 72 (2005) 142 - 149

Critères de classification : mode d'emploi pour le diagnostic de lupus systémique

Olivier Meyer

Service de rhumatologie, université Paris-VII, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Reçu le 10 mars 2004 ; accepté le 6 décembre 2004
Disponible sur internet le 06 janvier 2005

Mots clés : Lupus érythémateux systémique ; Critères de classification ; Arbre décisionnel

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Classification criteria; Diagnosis tree

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif, en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde, ce d'autant que, si leur spécificité est de 95 à 98%, leur sensibilité ne dépasse pas 70 %. L'association des rhumatologues américains (anciennement ARA, devenueACR) a défini des critères de classification de la maladie lupique d'abord en 1971 (critères préliminaires), puis en 1982, à partir de 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées. La présence cumulative de quatre critères, sans limitation de temps, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES) et une spécificité de 99,6 % comparée à la polyarthrite rhumatoïde, et de 99,7 % comparée à une série d'autres affections non rhumatismales (Tableau 1).

1. Commentaires sur les critères 1971 et 1982

La lecture du Tableau 1 appelle trois remarques :

- La maladie lupique est une maladie de toute une vie, et lors de la présentation initiale, il est fréquent que les patients n'aient pas immédiatement les quatre critères permettant de les classer dans le cadre du LES. Ainsi, dans la série de Cohen et al. de 1972, 94% des patients répondent aux critères initiaux de 1971 après plusieurs années d'évolution, mais seuls 67 % sont correctement classés lors de la première consultation [1]. La tendance des cliniciens étant d'utiliser ces critères, non pas pour la classification, mais pour le diagnostic positif, on voit là immédiatement un écueil à cette déviance qui est rapidement entrée dans les moeurs.
- La valeur prédictive positive (VPP) d'un test dépend de deux facteurs : l'échantillon de la série témoin qui doit refléter fidèlement en proportions le recrutement des patients non lupiques vus dans la même période de temps que la série des patients lupiques. Ce recrutement dépend de l'épidémiologie de ces différentes affections, la polyarthrite rhumatoïde (PR), par exemple, étant 100 fois plus fréquente dans la population générale caucasienne européenne que le LES. L'origine ethnique des malades constitue le deuxième facteur dont dépend la VPP. En effet la prévalence des maladies varie selon les ethnies : ainsi le lupus semble être la première cause de rhumatisme inflammatoire dans certains pays d'extrême orient, telle que la Chine, bien avant la PR [2]. Toute analyse statistique portant sur la spécificité devra donc tenir compte de ces impératifs, et rend à tout le moins difficile la généralisation de travaux portant sur un seul groupe ethnique. Ainsi, pour se limiter aux populations caucasiennes anglo-saxonnes, on trouve selon les séries 0 à 11 % des polyarthrites rhumatoïdes qui ont plus de quatre critères de LES au premier examen, et 2,5 à 19 % lors des examens ultérieurs. Si l'on regarde les séries de sclérodermie, ces chiffres varient de 2 à 6 % lors de l'examen initial, et de 16 à 30 % lors des examens ultérieurs [1].

Tableau 1

Critères révisés de l'ARA 1982 de classification du LES

1. Éruption malaire 2. Lupus discoïde 3. Photosensibilité 4. Ulcérations orales 5. Arthrite non érosive 6. Épanchement
   - pleurésie
   - péricardite

7. Atteinte rénale :
   - protéinurie > 0,5 g/jour
   - cylindres

8. Atteinte neurologique :
   - comitialité
   - psychose

9. Anomalie hématologique :
   - anémie hémolytique ou
   - leucopénie < 4000 ou
   - lymphopénie < 1500 ou
   - thrombocytopénie < 100 000

10. Désordre immunologique :
   - cellules LE + ou

- anti-ADN natif ou
- anti-Sm ou
- fausse sérologie syphilitique

11. Anticorps antinucléaires (en l'absence de médicaments inducteurs)

- Par rapport aux critères de 1971, les modifications effectuées en 1982 sont les suivantes : deux critères cutanés ont disparu, le syndrome de Raynaud et l'alopécie. Le critère articulaire s'est modifié, l'arthrite non déformante est devenue arthrite non destructrice. L'atteinte rénale est moins restrictive puisqu'une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 heures est suffisante. La recherche de cylindres en revanche peut paraître désuète aux auteurs français qui ne recherchent jamais ce signe. La lymphopénie a été introduite dans les anomalies hématologiques. En revanche l'atteinte neurologique reste toujours aussi restrictive, avec comme signes retenus, uniquement la comitialité et la psychose, et bien d'autres manifestations neurologiques et psychiatriques peuvent révéler ou accompagner un lupus. Un comité ad hoc a d'ailleurs proposé une définition de ces manifestations [3]. Parmi les désordres immunologiques, on trouve désormais la présence des anticorps anti-ADN natif [4], ou la présence des anticorps anti-Sm. La fausse sérologie syphilitique a été retenue comme seul test biologique pour la recherche des anticorps antiphospholipides. La sensibilité des critères de classification1982 a été passée au crible de la validation à partir de plusieurs séries de malades lupiques de provenance géographique et ethnique très variée. La série de Levin et al. [5] porte sur 156 LES dont 86 % de caucasiens résidant sur la côte Est des États-Unis : 91 % répondent à quatre critères de 1982 contre 83 % à ceux de 1971. Le gain de sensibilité est lié à l'introduction du critère « anticorps antinucléaires ». Les lupus séronégatifs sur les substrats actuels (cellules HEp-2) sont en effet exceptionnels [6–8]. Les anticorps antinucléaires précèdent souvent les premières manifestations cliniques de lupus [9,10]. La série américaine du John Hopkins, à Baltimore, comportant 198 patients, dont 58 % de race noire, montre que 93 % des patients ont quatre critères ou plus de l'ARA 1982 [11]. Le chiffre de 90 % est trouvé par Davatchi sur une population de 135 lupus iraniens [12]. Il est de 97 % sur une série de 285 lupus japonais [13], et de 94%sur une série de 31 noirs africains du Zimbabwe [14]. Une série danoise cite le chiffre de 92 %. La spécificité des critères de classification de 1982 a également été validée. Elle est de 96 % sur la série initiale de TAN et al. [15] (alors qu'elle était à 98 % avec les critères de 1971). Elle est encore meilleure pour la série de Passas [16] portant sur 207 connectivites et vascularites diverses : 99 % (elle était de 98 % avec les critères de 1971) [13]. Elle est de 89 % sur la série des 272 contrôles japonais deYokohari (94%avec les critères de 1971). Enfin la série pédiatrique brésilienne de Bosi Ferraz et al. portant sur 107 lupus, donne une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 % [17]. Les 11 critères 1982 figurant au Tableau 1 ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques [18]. Ainsi, l'item 10 a été modifié en supprimant les cellules LE, test long et délicat à effectuer et de plus peu spécifique. On sait que les anticorps responsables de la formation des cellules LE, initialement appelé facteur de Haserick, sont des anticorps dirigés contre l'histone H1 [19]. Le critère fausse sérologie syphilitique a été remplacé par la présence d'anticorps antiphospholipides mis en évidence par : un taux sérique élevé d'IgG ou d'IgM anticardiolipine par une méthode standardisée, un test standardisé positif pour la présence d'un anticoagulant circulant, une sérologie syphilitique faussement positive depuis six mois ou plus, confirmée par un test d'immobilisation de Treponema pallidum ou test de fluorescence antitréponèmique adsorbé. Le toilettage modeste des critères en 1997 a-t-il modifié réellement les séries publiées de LES ? Dans la série canadienne de Toronto, l'abandon des cellules LE entraîne une diminution de 1,3 % des 154 lupus débutants, ce qui est négligeable. Dans une série norvégienne, seuls 72 % des malades (65/76) répondent à 4 critères de 1982 contre 78% aux critères modifiés 1997 avec une spécificité qui diminue de 91 à 89 %. Une pondération des critères a été proposée par une équipe de Boston, permettant d'identifier et de classer un nombre supérieur de patients aux dépens de la spécificité [20]. Ceci autorise à inclure des sujets ayant une forme incomplète de lupus. Mais on sait par des études prospectives que ces patients deviennent rarement des lupus complets (3 à 15%) après 3 ans de suivi. Il s'agit donc de connectivites de bon pronostic [21,22]. Quoi qu'il en soit, ces critères restent des critères de classification et sont trop souvent utilisés par les cliniciens, non pour classifier, mais pour poser un diagnostic de maladie lupique.

2. Critique des critères de LES révisés en 1997

2.1. Le choix des critères retenus

On regrette l'absence de mention de l'hypocomplémentémie, qu'il s'agisse du dosage du complément hémolytique 50 (CH50) ou des fractions C3 ou C4. Ce point a été souligné parWeinstein et al. [23] à propos de leur série de 98 patients, puisque la diminution du taux de C3 était présente (sensibilité) chez 38 % des patients initialement, et 66 % au cours de l'évolution, avec une valeur prédictive positive de 94 % pour le diagnostic de LES, soit un chiffre identique à la valeur prédictive des anticorps anti-ADN natif. L'association des deux anomalies amène à une valeur prédictive, selon ces auteurs, de 100 %. Cependant, ces critères n'avaient pas été retenus par les membres du sous-comité de l'ARA car l'étude statistique de l'apport du dosage de C3 n'avait révélé aucun avantage diagnostique supplémentaire par rapport aux autres critères [24]. De même, les anticorps antinucléosome n'ont pas encore droit de cité dans les critères révisés en 1997 [25]

2.2. Le choix des malades lupiques

Établir des critères à partir d'un groupe d'adultes en majorité caucasiens résidant aux seuls États-Unis d'Amérique, peut exposer à des erreurs d'appréciations de la sensibilité de certains critères. Les principales manifestations du LES sont susceptibles de varier d'un groupe ethnique à l'autre [11–13,26], indépendamment de la latitude où ils résident ou de leur statut économique [27,28]. De même les séries pédiatriques diffèrent par la fréquence de certaines manifestations des séries d'adultes [29,30]. Enfin, les lupus débutant chez des sujets âgés sont parfois plus proches du syndrome de Gougerot- Sjögren systémique que du LES [31–34].

2.3. La composition des groupes témoins

Les différences de spécificité tiennent à la composition des groupes témoins utilisés qui ne tiennent pas compte de la prévalence réelle des différentes affections regroupées dans les séries témoins. Les rares patients non-lupiques répondant à quatre critères de 1982 sont essentiellement des sclérodermies ou des syndromes de Gougerot-Sjögren. Ainsi, dans la série japonaise deYokohari, la spécificité est de 86 % pour la sclérodermie et de 79 % pour le syndrome de Gougerot- Sjögren, alors qu'elle est de 93 % pour les polyarthrites rhumatoïdes [13]. Par ailleurs, il est à signaler qu'aucune de ces séries ne comportait un groupe de malades répondant à la définition du syndrome primaire des anticorps antiphospholipides, telle qu'elle a été proposée par Hughes et Asherson en 1988. Or c'est manifestement avec cette affection que le diagnostic différentiel peut s'avérer le plus délicat [34]. Cette affection est caractérisée par l'existence de thromboses veineuses ou artérielles volontiers récidivantes d'avortements répétés, et accessoirement de thrombopénie ou d'anémie hémolytique auto-immune, et sur le plan biologique par la présence d'anticorps anti-phospholipides attestée par un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, ou la présence d'anticorps anticardiolipine par une méthode immunoenzymatique, ou accessoirement une fausse sérologie syphilitique. Théoriquement, six des 11 critères de 1982 peuvent être présents dans le syndrome primaire des anticorps antiphospholipides. Il s'agit de l'épanchement pleural (conséquence d'une embolie pulmonaire), de la protéinurie supérieure à 0,5 g/24

heures en cas de néphro-angiopathie thrombotique, des convulsions peuvent accompagner un accident vasculaire cérébral, la fausse sérologie syphilitique, la présence d'anticorps antinucléaires (habituellement en l'absence d'anticorps anti-ADN natif de type IgG, bien que cette éventualité ait été signalée) [35,36], et bien sûr des signes hématologiques avec la thrombocytopénie inférieure à 100 000/mm3, et/ou l'anémie hémolytique [37]. Les études longitudinales ont confirmé que certains patients ayant une présentation initiale de syndrome primaire des anticorps antiphospholipides, acquièrent au terme de plusieurs années d'évolution des manifestations cliniques tout à fait évocatrices de LES, tels qu'un rash malaire, une photosensibilité ou une atteinte rénale histologique typique de lupus. Ce contingent de malades est certainement très faible, environ 3 % des cas [37]. Un délai minimum de cinq ans est proposé pour affirmer le caractère primitif du syndrome des antiphospholipides.

2.4. Critique de fond de la méthodologie des critères

La principale critique est très générale. Cette méthode est intrinsèquement circulaire, et risque d'être en partie autovalidante : en effet, le « gold standard » est l'ensemble de « X » malades jugés atteints de telle maladie par des cliniciens expérimentés, et la case d'arrivée est le portrait robot de cette maladie avec ses frontières dessinées par des chiffres. On ne doit donc pas s'étonner de retrouver « à l'arrivée » ce qu'on a bien voulu y mettre « au départ ».

3. Les alternatives à la méthode des critères

La principale critique faite aux critères 1982 de l'ACR tient à la dérive faite par nombre d'utilisateurs qui confondent critères de classification avec critères de diagnostic [38]. En effet, si l'on veut utiliser ces critères dans un but de diagnostic individuel, on voit qu'ils manquent de sensibilité, en particulier au début de la maladie où tous les signes ne sont pas présents. Ainsi, à titre d'exemple, dans la série japonaise deYokohari et al. [13] qui donnait les meilleurs chiffres de sensibilité, soit 97 % sur une série de 285 patients, au terme du suivi, on ne trouve que 89 % de sensibilité lors de l'examen initial. De même Levin et al. n'ont que 50%de leurs malades qui répondent à quatre critères 1982 lors de la première année d'évolution. Il faudra parfois 9 à 20 ans pour que les quatre critèreséunis [5].

4. Faut-il toujours porter un diagnostic précoce de LES ?

Est-ce de l'intérêt du patient de voir le diagnostic de lupus posé précocement lors de tableaux cliniques mono ou oligosymptomatiques ? [39–41]. Cette interrogation peut paraître relever de la provocation, mais notre expérience personnelle, et celles publiées dans la littérature autorisent à poser la question. Le cas du syndrome primaire des anticorps antiphospholipides est le moins sujet à contestation. En effet, le traitement repose, à court et à long terme, sur une anticoagulation efficace, et non sur la corticothérapie ou les traitements immunosuppresseurs. Ceux-ci ne trouvent leur indication associée aux échanges plasmatiques que dans le syndrome catastrophique décrit par Asherson et al. [42]. En revanche, devant une connectivite indifférenciée ou plus proche encore des manifestations du lupus, ce que certains auteurs ont appelé un « lupus-like syndrome » ou un lupus « probable », ou un lupus « latent », ou enfin un lupus « incomplet », comment reconnaître ces entités de ce qui sera véritablement un LES au sens de la classification des critères 1982 ? Il est à l'heure actuelle difficile de répondre à ce diagnostic différentiel. Plusieurs séries de connectivites indifférenciées ont fait l'objet d'une suivi prolongé (5 ans ou plus). La série de Danieli portant sur 165 patients révèle que dix patients seulement ont développé une connectivite caractérisée, dont cinq LES [43]. La série de Cavazzana et al. porte sur 148 patients avec anti- SSA dont 36 (24 %) auraient une connectivite définie : il s'agit d'un lupus dans seulement 30,5 % des cas, d'autant plus fréquemment qu'il existe initialement des anticorps anti-ADN natif [44]. Enfin, dans la série de Bodolay et al, comportant 665 connectivites indifférenciées, 230 patients progressent vers une connectivite caractérisée dont 28 lupus systémiques [45]. L'évolution du lupus « latent » ou du lupus « incomplet » est probablement de bien meilleur pronostic que celui du lupus complet (avec 4 critères ARA 1982). Ainsi, dans l'expérience de Ganczarczyk, portant sur 22 patients ayant un lupus « latent », et suivis au moins cinq ans, seuls sept sur 22 évoluent, durant cette période, vers un lupus authentique [46]. De même, dans l'expérience de Greer qui porte sur
38 patients suivis sur une moyenne de 19 mois, et qualifiés de lupus « incomplet », seuls deux deviendront des lupus authentiques, dix des lupus discoïdes dermatologiques et deux des lupus cutanés sub-aigus.Vingt patients restent dans cette catégorie des lupus « incomplets » [47]. Plus récemment, une équipe suédoise a rapporté l'évolution à long terme de 28 lupus incomplets : 16/28 patients ont développé les critères du LES entre un et dix ans après la première consultation (médiane 5,3 ans), d'autant plus fréquemment qu'ils présentaient initialement un rash malaire ou des anticorps antiphospholipides [48]. L'évolution favorable de ces lupus « incomplets » joint au fait qu'il n'y a pas de preuve démontrée qu'un traitement précoce et agressif d'un lupus débutant mette à l'abri de manifestations sévères (neurologiques ou glomérulaires), relativise la nécessité d'un diagnostic ultraprécoce du LES. Aussi, en pratique, la seule situation clinique nécessitant un diagnostic précoce serait un lupus oligosymptomatique comportant une atteinte rénale isolée ou une atteinte du système nerveux central, réclamant une thérapeutique énergique avant l'apparition de lésions irréversibles. D'un point de vue pragmatique ou face à une décision thérapeutique urgente, toute nouvelle réflexion sur des critères diagnostiques devrait partir de cette situation clinique pour progresser vers le diagnostic précoce de LES.

5. Arbres décisionnels

5.1. Principe

Plutôt que d'exiger la présence sans limitation de temps de quatre des 11 critères, certains auteurs ont proposé un arbre décisionnel partant des critères individuels ayant la meilleure précision (au sens statistique), et ajoutant successivement des critères performants [12,49]. Pour un critère donné, la précision est le rapport exprimé en pourcentage, nombre de patients lupiques et de témoins correctement identifiés avec les critères en question, sur le nombre total de lupiques et de témoins chez qui le critère a été déterminé. En d'autres termes, il s'agit du rapport de la somme des numérateurs de sensibilité et de spécificité sur la somme des dénominateurs des rapports de sensibilité et de spécificité. Partant de la série initiale ayant servi à établir les critères révisés de classification de l'ARA, Edworthy et al. [49] ont ainsi proposé deux arbres décisionnels, le premier, simplifié, prend comme critère le plus précis les manifestations immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN natif ou anticorps anti-Sm, ou fausse sérologie syphilique, ou cellules LE). Seuls 30 lupiques sur 177 ne répondent pas au premier critère, contre 154 témoins sur 162. Le deuxième critère proposé est le rash malaire, pour lequel seuls 14 des 30 lupiques restent négatifs. Ceci aboutit à une sensibilité avec deux critères de 92 % pour une spécificité de 92 %. Le deuxième arbre décisionnel comporte six critères parmi les 11, avec par ordre de précision décroissante : les anticorps anti-ADN natif (et dans les cas manquants, l'existence d'une atteinte rénale), l'existence d'un rash malaire, la présence d'anticorps antinucléaires, l'existence d'une pleurésie, les lésions de lupus discoïde, et enfin l'existence d'une hypocomplémentémie (Fig. 1). L'augmentation du nombre de critères autorise une classification correcte de 97 % des lupus, et exclut 95 % des contrôles (sensibilité 97 %, spécificité 95 %, précision 96 %).

5.2. Critiques de l'arbre décisionnel

Un tel arbre décisionnel n'est pas sans critique de la part des cliniciens, car il autorise le diagnostic de lupus chez des patients qui ont exclusivement des manifestations biologiques, ce qui ne va pas sans réticences. Ainsi, serait-on autorisé à porter le diagnostic de lupus chez un patient présentant des symptômes non spécifiques et une biologie lupique complète ? C'est en tout cas l'avis de Swaak et al. qui ont bien montré, à propos des anticorps anti-ADN natif, que 78%des patients ayant des anticorps anti-ADN natif lors du test de Farr, allaient développer dans les 12 mois suivants un LES répondant à quatre critères de la classification 1982 [50,51]. La seconde critique émise devant cet arbre décisionnel est son caractère restrictif vis à vis de la population caucasienne anglo-saxonne. Ainsi, sur les patients iraniens de Davatchi, cet arbre décisionnel n'a qu'une sensibilité de 73 %, soit 17% de moins que la sensibilité des quatre critères classiques de 1982 [12]. De même les lupus de race noire, caractérisés par une fréquence moins élevée d'éruption malaire et de photosensibilité, sont peu sensibles à ce type d'arbre décisionnel. Ainsi la série du John Hopkins Hospital, soumise à cet arbre décisionnel simplifié, ne permet d'identifier que 80 % des lupus de race noire contre 91,5 % des sujets caucasiens. Seul l'arbre complet permet d'identifier correctement 94 % des lupiques [11]. Enfin la qualité des laboratoires qui déterminent les anticorps antinucléaires et les anticorps anti-ADN devient primordiale si le critère immunologique est retenu comme le plus précis. La moindre sensibilité de cet arbre décisionnel appliqué à la série iranienne tient en partie à la faible sensibilité de leur recherche d'anticorps antinucléaires qui n'est positive que chez 75%des patients de leur série, contre 99 % dans la série initiale ayant servi à établir les critères révisés de 1982. Rappelons que, dans l'expérience deWeinstein et al., les anticorps anti-ADN natif sont présents chez 72 % des patients lors de la première évaluation, et l'hypocomplémentémie portant sur le taux de C3 est présente chez 38 % des patients à la première consultation. La valeur prédictive positive de l'association de ces deux anomalies est de 94 % pour le diagnostic initial de lupus [23].

Fig. 1. Diagnostic du LES par un arbre décisionnel simplifié (2 variables) et complet (6 variables) selon Edworthy et al. [49].

6. Pondération des critères

6.1. Le principe

Devant l'impossibilité actuelle, qu'il s'agisse du système des critères ou du système de l'arbre décisionnel, de porter le diagnostic de LES précocement avec une précision de 100 %, certains auteurs ont proposé de pondérer l'importance des différents critères dans un but diagnostique selon une optique Bayesienne. Rappelons que la valeur prédictive positive d'un signe est le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des positifs. La VPP chiffre les chances qu'a un sujet d'être malade s'il présente le signe. La valeur prédictive négative ou VPN d'un signe est la proportion des vrais négatifs sur l'ensemble des négatifs. La VPP et la VPN, dans cette optique, dépendent de la probabilité de la maladie avant le test. L'expression mathématique de cette notion est le théorème de Bayes qui permet de calcul exact de la VPP et de la VPN.

Formules dans lesquelles p est la probabilité de la maladie avant le test. D'une manière générale, on dit que la valeur prédictive d'un signe ou d'un examen complémentaire est d'autant plus grande que la vraisemblance clinique initiale est proche de 50 %. Aux extrêmes, près de 0 et de 100 %, le test ou le signe est moins bénéfique. Cependant, lorsque la vraisemblance clinique initiale est faible, un test positif va ajouter beaucoup et un test négatif retire peu. C'est l'inverse lorsque la vraisemblance clinique est très grande. De même la valeur prédictive d'un signe ou d'un test dépend de la sensibilité et de la spécificité de ce signe ou de ce test, et notamment, plus la spécificité est élevée, plus la valeur prédictive positive sera forte, plus la sensibilité du test ou du signe est élevée, plus la valeur prédictive négative sera grande. Ceci est illustré, pour le LES à propos des anticorps antinucléaires, qui ont une très forte sensibilité, mais une très faible spécificité (Fig. 2), et pour les anticorps anti-Sm qui ont une très faible sensibilité, mais une très forte spécificité (Fig. 3). Ce raisonnement Bayesien a été appliqué par Clough et al. [52] aux critères du LES dans un but diagnostique. À partir d'une série de 97 patients ayant un lupus, et de 73 patients dépourvus de lupus, ils ont calculé la sensibilité et la spécificité de chaque signe, et ont calculé les v statistiques pour la différence de fréquence de chaque critère dans les deux populations de malades. Les auteurs ayant vu 145 lupus dans un intervalle de six mois, et 4062 autres patients non atteints de lupus, ils en ont déduit une probabilité prétest de lupus égale à 0,0357. Ils ont appliqué la formule du théorème de Bayes pour calculer les VPP et les VPN. Le score pondéré est calculé selon la formule



Le Tableau 2 indique ainsi les scores pondérés obtenus par ces auteurs pour les différentes manifestations cliniques et le groupement des différentes manifestations biologiques. La somme des scores positifs ou négatifs montre que la probabilité d'être en présence d'un LES augmente considérablement à partir d'un total de 2,0. Ceci permet aux auteurs d'obtenir une sensibilité de 92 % et une spécificité de 96 %.



Fig. 2. Effet d'un résultat de recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) positif ou négatif sur la probabilité de LES. Un test négatif a une valeur plus grande du fait de la forte sensibilité mais de la faible spécificité des AAN.

Fig. 3. Effets d'un résultat de recherche d'anticorps anti-Sm positif ou négatif sur la probabilité de LES. Les courbes diffèrent de celles desAAN du fait de la faible sensibilité du critère, mais d'une extrême spécificité.

Tableau 2

Score pondéré des critères préliminaires du LES

Critère	Score pondéré
Cytopénie	1,5
Érythème malaire	1,0
Sérite	0,6
Alopécie	0,6
Photosensibilité	0,6
Protéinurie > 3,5 g/j	1,0
Cylindres cellulaires	1,5
Psychose ou convulsions	0,7
Lupus discoïde	1,5
Phénomène de Raynaud	0,3
Fausse sérologie syphilitique	0,5
Arthrite	0,1
Ulcérations nasales ou orales	0,1
Biologie FAN +	0,5
FAN + Anti-DNA – Anti-Sm –	0,3
FAN + Anti-DNA + Anti-Sm –	1,3
FAN + Anti-DNA – Anti-Sm +	1,3
FAN + Anti-DNA + Anti-Sm +	1,4
FAN –	–1,8

LES si score > 2 : Sensibilité : 92 % ; Spécificité : 96 %.

6.2. Les critiques

La pondération des critères par un score a l'avantage de diminuer le nombre de signes cliniques ou biologiques nécessaires pour porter le diagnostic de LES, donc d'être utile à un diagnostic précoce, sans trop modifier la spécificité. Elle a cependant l'inconvénient d'être fondée sur la prévalence de la maladie qui peut varier d'un pays à l'autre, mais surtout sur la prévalence des manifestations cliniques qui sont d'inégale importance, selon que l'on se trouve dans un service de médecine interne, de rhumatologie ou de néphrologie. En d'autres termes, l'existence d'une polyarthrite aura une valeur beaucoup moins discriminante dans un recrutement rhumatologique, par définition la plupart des patients consultent pour des manifestations de type polyarthritique, que dans un recrutement néphrologique où devant une insuffisance rénale ou une glomérulonéphrite, l'apparition ou l'existence d'une polyarthrite sera un argument de poids beaucoup plus considérable pour le diagnostic de LES [47]. Ainsi les scores calculés à partir des index de sensibilité et de spécificité seront-ils très différents selon le type de recrutement et la spécialité de l'unité clinique.

Au total, il ne faut jamais perdre de vue que les critères modifiés proposés par l'ARA en 1982 sont des critères de classification, et non des critères de diagnostic [15] Sans vouloir revendiquer leur valeur universelle, ils ont eu le mérite d'harmoniser les travaux sur cette affection protéiforme, en choisissant des signes cliniques et biologiques simples, accessibles à la plupart des centres d'investigation, mais certainement perfectibles. La définition plus précise de chaque critère reste un des grands mérites de la méthode, même si d'autres formules ont été proposées, tels que les arbres décisionnels ou la pondération des critères par un score qui toutes deux impliquent de tenir compte de variations ethniques ou
liées à l'âge de l'incidence des principales manifestations de la maladie lupique, et du type de spécialité exercée par le centre investigateur.

La prochaine révision des critères de classification du LES devra donc tenir compte de l'ensemble de ces critiques [53]. La définition des critères devra être extrêmement précise, à l'instar de ce qui a été fait pour les manifestations neuropsychiatriques [3] pour être la même pour tous les investigateurs. Cette révision se fera par une étude multicentrique, multiethnique, multinationale, à partir d'un recrutement adulte, mais aussi pédiatrique, gériatrique, de toutes spécialités, qui enrôleront, sur une période de temps déterminé, l'ensemble des patients lupiques vus consécutivement ainsi qu'un groupe témoin tenant compte des prévalences des autres maladies
susceptibles d'être confondues avec le LES et notamment les syndromes primaires des anticorps antiphospholipides.

Références

[1] Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis 1971;21:643–8.
[2] FranckAO.Apparent predisposition to systemic lupus erythematosus in chinese patients in Western Malaysia. Ann Rheum Dis 1980;39: 266–9.
[3] ACR ad hoc Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The American College of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999;42:599– 608.
[4] Kavanaugh AF, Solomon DH, the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases : anti- DNA antibody tests. Arthritis Rheum 2002;47:546–55.
[5] Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the sensivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1984;27:530–8.
[6] Pourmand N, Blomberg S, Rönnblom L, Karlsson-Parrea A, Pettersson I,Wahren-Herlenius M. Ro 52kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera. Scand J Rheumatol 2000;29:116–23.
[7] Creamer P, Kirwan J. Seronegative systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol 1992;31:619–22.
[8] Fessel WJ. ANA-negative systemic lupus erythematosus. Am J Med 1978;64:80–6.
[9] Arbuckle MR, McClain M, Rubertone MV, Scofiled RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before theclinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349: 1526–53.
[10] Aho K, Koskela P, Makitalo R, Heliovaara M, Palosui T. Antinuclear antibodies heralding the onset of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1992;19:1377–9.
[11] Perez-Gutthann S, Petri M, Hochberg MC. Comparison of different methods of classifying patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1991;18:1176–9.

[12] Davatchi F, Akbarian M, Chams C, Shahram F. Evaluation of the 1988 SLE classification tree. J Rheumatol 1990;17:268–9.
[13] Yokohari R, Tsunematsu T. Application, to Japanese patients, of the 1982 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1985;28: 693–8.
[14] Davis P, Stein M. Evaluation of criteria for the classification of SLE in Zimbabwean patients. Br J Rheumatol 1989;28:546–56.
[15] Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271–7.
[16] Passas CM, Wong RL, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1985;28:620–3.
[17] Bosi Ferraz M, Goldenberg J, Hilario MO, Bastos WA, Oliveira SK, Azevedo ECL, et al., and the Committees of Pediatric Rheumatology of the Brazilian Society of Pediatrics and the Brazilian Society of Rheumatology. Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. Clin Exp Rheumatol 1994;12:83–7.
[18] Hochberg MC, for the diagnostic and therapeutic criteria committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (letter). Arthritis Rheum 1997;40:1725.
[19] Schett G, Steiner G, Smolen JS. Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation. Arthritis Rheum 1998;41:1446–55.
[20] Sanchez ML, Alarcon GS, McGwin Jr. G, Fessler BJ, Kimberly RP. Can the weighted criteria improve our ability to capture a al larger number of lupus patients into observational and interventional studies? A comparison with the American College of Rheumatology criteria. Lupus 2003;12:468–70.
[21] Swaak AJG, Van de Brink H, Smeenk RJT, Mangert K, Kalden JR, Rosi S, et al. Incomplete lupus erythematosus : results of amulticentre study under the supervision of the EULAR standing committee on International clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). Rheumatol 2001;40:89–94.
[22] Mosca M, Neri R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease (UCTD) : a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria. Clin Exp Rheumatol 1994;17:615–20.
[23] Weinstein A, Bordweel B, Stone B, Tibgetts C, Rothfield NF. Antibodies to native DNA and serum complement (C3) levels. Application to diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus.Am J Med 1983;74:206–16.
[24] Fries JF. Methodology of validation of criteria for SLE. Scand J Rheumatol 1987;65(Suppl):25–30.
[25] Burlingame RW, Cervera R. Anti-chromatin (anti-nucleosome) autoantibodies. Autoimmun Rev 2002;1:321–8.
[26] Thumboo J, Uramoto K, O'Fallon M, Fong KY, Boey ML, Feng PH, et al. A comparative study of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Caucasians in Rochester, Minnesota and Chinese in Singapore, from 1980 to 1992. Arthritis Care Res 2001;45: 494–500.
[27] Gioud-Paquet M, Chamot AM, Bourgeois P, Meyer O, Kahn MF. Différences symptomatiques et pronostiques selon la communauté ethnique dans le lupus érythémateux systémique. Etude contrôlée sur 3 populations. Presse Med 1988;17:103–6.
[28] Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al., for the Lumina study group. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups : III A comparison of characteristics early in the natural history of the Lumina cohort. Lupus 1999;8:197– 209.
[29] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al., and the EuropeanWorking Party on Systemic Lupus Erythematosus. Systemic lupus erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine 1993;72:113–24.
[30] Klein-Gitelman M, ReiffA, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. Rheum Dis Clin N America 2002;28:561–77.
[31] Bell DA. SLE in the elderly. Is it really SLE or systemic Sjögren's syndrome. J Rheumatol 1988;15:723–4.
[32] Ward MM, Polisson RP.Ameta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1989; 32:1226–32.
[33] Kammer GM, Mishra N. Systemic lupus eryrthematosus in the elderly. Rheum Dis Clin N America 2000;26:475–92.
[34] Vianna JL, Khamashta MA, Ordi Ros J, Font J, Cervera R, Lopez- Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome : a european multicenter study of 114 patients. Am J Med 1994;96:3–9.
[35] Asherson RA, ShonfeldY. The significace of antibodies to DNA in the primary antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 1994;12: 1–3.
[36] Weber M, Hayem G, De Bandt M, Seifert B, Palazzo E, Roux S, et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus-like disease: primary or secondary antiphospholipid syndrome? J Rheumatol 1999;26:2131–6.
[37] Piette JC, Wechsler B, Frances C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome : reflections about the relevance of ARA criteria. J Rheumatol 1992;19:1835–7.
[38] Tan EM. Commentary on updating the 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Lupus 1993;2:343.
[39] Lockshin MD. What is SLE? J Rheumatol 1989;16:419–20.
[40] Panush RS, Greer JM, Morshedian KK. What is lupus? What is not lupus? Rheum Dis Clin North America 1993;19:223–34.
[41] Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus at all? J Rheumatol 1991;18:1873–6.
[42] Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1992;19:508–12.
[43] Danieli MG, Fraticelli P, Franceschini F, Cattaneo R, Farsi A, Passaleva A, et al. Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases. Clin Exp Rheumatol 1999;17: 585–91.
[44] Cavazzana I, Franceschini F, Belfiore N, Quinzanini M, Caporali R, Calzavara-Pinton P, et al. Undifferenciated connective tissue disease with antibodies to Ro/SSA: clinical features and follow-up of 148 patients. Clin Exp Rheumatol 2001;19:403–9.
[45] Bodolay E, Cziki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, et al. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Clin Exp Rheumatol 2003;21: 313–20.
[46] Ganczarcyk L, Urowitz MB, Gladman DD. Latent lupus. J Rheumatol 1989;16:475–8.
[47] Freer JM, Panush RS. Incomplete lupus erythematosus. Arch Intern Med 1989;149:2473–6.
[48] Stahl Hallengren C, Nives O, Sturfelt G. Outcome of incomplete systemic lupus erythematosus after 10 years. Lupus 2004;13:85–8.
[49] Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ, Bloch DA. Analysis of the 1982 ARA lupus critiera data set by recursive partitioning methodology : new insights into the relative merit of individual criteria. J Rheumatol 1988;15:1493–8.
[50] Swaak T, Smeenk R. Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool; a prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-ds DNA antibody (anti-ds DNA). Ann Rheum Dis 1985;44: 245–51.
[51] Smeenk RJT. Detection of antibodies to dsDNA : current insights into its relevance. Clin Exp Rheumatol 2002;20:294–300.
[52] Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, William GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 1984;144:281–5.
[53] Font J, Cervera R. 1982 revised criteria for classification of systemic lupus erythematosus. Ten years later. Lupus 1993;2:339–41.
